

Глава 7

КОНТРАЦЕПТИВНОЕ ВАГИНАЛЬНОЕ КОЛЬЦО

Кэтрин Б. Симмонс, Джеффри Т. Йенсен¹

Содержание

| | |
|--|-----|
| Введение | 118 |
| Характеристика метода | 119 |
| Фармакокинетика | 120 |
| Механизм действия | 122 |
| Клиническая эффективность | 122 |
| Продолжение применения | 123 |
| Преимущества контрацептивного кольца | 123 |
| Недостатки контрацептивного кольца | 124 |
| Побочные эффекты | 124 |
| Венозная тромбоэмболия | 125 |
| Артериальная тромбоэмболия | 126 |
| Увеличение массы тела | 127 |
| Гиперлипидемия | 127 |
| Репродуктивные эффекты | 127 |
| Риск развития рака | 127 |
| Противопоказания | 128 |
| Лекарственные взаимодействия | 129 |
| Консультирование и выбор пациента | 130 |
| Инструкции по применению | 130 |
| Переход с другого метода | 130 |
| Начало применения после беременности | 131 |
| Советы по консультированию | 131 |
| Неподходящие кандидаты | 131 |
| Заключение | 131 |
| Список литературы | 132 |

Введение

В 2001 г. после более чем 20 лет разработок FDA утвердило первое контрацептивное вагинальное кольцо, содержащее ЭНГ и ЭЭ. Как и комбинированные оральные контрацептивы, комбинированное КВК является безопасным,

¹ К.В. Simmons, MD, MPH (✉) • J.T. Jensen, MD, MPH. Department of Obstetrics and Gynecology, Oregon Health and Science University, 3181 SW Sam Jackson Park Road, Mailcode UHN 50, Portland, OR 97239, USA. e-mail: simmonka@ohsu.edu; jensenje@ohsu.edu

эффективным и быстро обратимым методом контрацепции с аналогичными рисками и пользой. В настоящее время в мире существует два противозачаточных вагинальных кольца, прошедших основную стадию разработки. В этой главе основное внимание уделяется КВК, содержащему этоноргестрел/этинилэстрадиол (ЭНГ/ЭЭ КВК, НоваРинг[®]) и утвержденному FDA США для использования в 28-дневном цикле, включая 7-дневный безгормональный интервал. Другое КВК, в настоящее время одобренное в ряде стран Южной Америки, высвобождает прогестерон (10 мг/сут) и предназначено для применения в послеродовом периоде у кормящих женщин. Каждое контрацептивное кольцо активно в течение 3 мес подряд.

Другие КВК находятся в стадии разработки. Совет по проблемам народонаселения и Национальный институт здоровья ребенка и развития человека (NICHD) завершили фазу 3 исследования кольца, содержащего нестерон (150 мкг) и ЭЭ (15 мкг). Новой характеристикой данного кольца является то, что оно рассчитано на 13 циклов (1 год). КВК с нестероном/эстрадиолом, рассчитанное на три месяца непрерывного использования, также находится в стадии разработки Советом по народонаселению и NICHD [1]. Совет по народонаселению и HRA Pharma провели и исследования КВК, содержащего селективный модулятор рецепторов прогестерона — улипристала ацетат [2, 3]. Эти кольца не будут обсуждаться в данной главе, поскольку они в настоящее время недоступны для клинического применения.

Характеристика метода

ЭНГ/ЭЭ КВК представляет собой гибкое кольцо, выполненное из полимера этиленвинилацетата (ЭВА), того же пластика, что используется в изготовлении этоноргестрелового контрацептивного имплантата, пакетов для крови, глазных вкладышей и других медицинских устройств. Оно имеет диаметр 54 мм. Уникальная запатентованная конструкция, которая включает противозачаточные стероидные гормоны в матрице ЭВА, позволяет иметь диаметр поперечного сечения всего 4 мм, половину толщины колец, доступных для заместительной терапии эстрогенами в менопаузе (рис. 7.1). Большая часть кольца состоит из полупрозрачной смеси полимер/гормон, покрытой тонким (0,1 мм) наружным слоем, состоящим из одного только полимера. Наружный слой обеспечивает высвобождение гормона в течение долгого времени.



Рис. 7.1. Контрацептивное вагинальное кольцо рядом с монетой пени для сравнения размеров

КВК помещается во влагалище самой пациенткой и оставляется на месте в течение 21 дня. Оно удаляется на период в семь дней для индукции кровотечения отмены, имитируя применение КОК. Непрерывное применение в течение 28 дней с немедленной заменой нового кольца также возможно, при этом контрацептивный эффект не снижается [4]. Выделение гормона происходит в любом месте во влагалище. Женщине не нужно приспосабливать или проверять размещение до тех пор, пока кольцо лежит внутри комфортно. Большинство женщин не чувствуют кольца, потому что оно лежит на верхней части влагалища. Кольцо занимает почти горизонтальное положение при положении сидя или стоя.

Фармакокинетика

КВК высвобождает 15 мкг ЭЭ и 120 мкг ЭНГ в течение 24-часового периода. При приеме внутрь ЭЭ подвергается метаболизму в печени, прежде всего под действием 2-гидроксилирования изоферментом цитохрома (CYP) P450 3A4. ЭЭ и его гидроксилированные метаболиты конъюгируются с неактивным глюкуронидом, который выводится из организма почками, и сульфатами, которые циркулируют и подвергаются кишечно-печеночной рециркуляции [5]. Отмечается изменчивость в уровне ЭЭ в сыворотке крови как у одного, так и у разных людей из-за различий в желудочно-кишечной абсорбции и метаболизме в печени, а также этнических различий метаболизма. Биодоступность колеблется от 25 до 65% общей дозы, принятой внутрь, а период полувыведения у женщин с нормальной массой тела составляет от 6 до 27 ч [5].

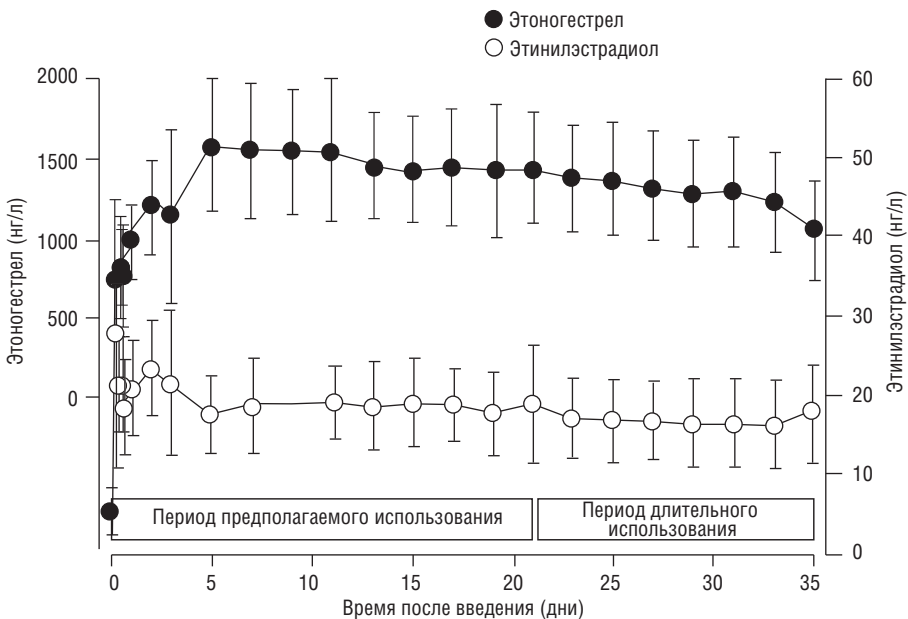


Рис. 7.2. Сывороточные уровни гормонов остаются терапевтическими по крайней мере 7 дней после истечения 21 дня нормального использования (используется с разрешения С. Timmer и соавт. [6])

В отличие от приема внутрь, вагинальное введение позволяет избежать желудочно-кишечного всасывания и этапа первого прохождения через печень. Вместо этого оба стероидных гормона быстро всасываются через эпителий влагалища и терапевтические уровни концентрации достигаются в течение первого дня применения кольца. Максимальная концентрация ЭЭ достигается в течение 2–3 дней, а ЭНГ — через 7 дней [6]. КВК обеспечивает более стабильное дозирование с меньшими изменениями концентрации ЭЭ в сыворотке по сравнению с КОК или пластырем [7], что может привести к улучшению профиля побочных эффектов [8]. Концентрация ЭЭ (по средней АUC) составляет половину от стандартных уровней у КОК и в 3,4 раза ниже, чем при использовании контрацептивного пластыря, однако КВК обеспечивает превосходный контроль цикла с меньшим количеством прорывных кровотечений [7]. Гормон высвобождается медленно, со временем постоянно снижается концентрация ЭЭ и ЭНГ, но сывороточные уровни остаются достаточными для подавления овуляции на протяжении срока до 35 дней (рис. 7.2, 7.3.) [6, 9], а потенциально до 42 дней [10]. После удаления кольца

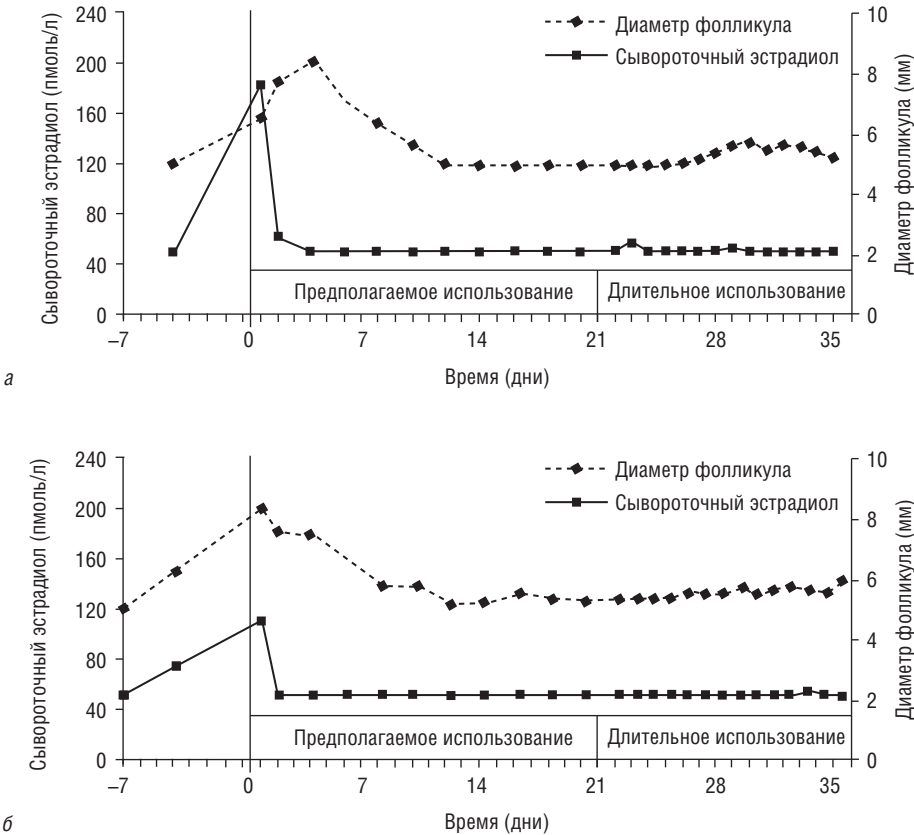


Рис. 7.3. Средний диаметр фолликула (мм) и сывороточные концентрации 17β-эстрадиола (пмоль/л), подтверждающие подавление овуляции у женщин, использующих контрацептивное вагинальное кольцо в течение 35 дней подряд (n=8 для каждой группы а и б) (используется с разрешения Т. Mulders и соавт. [9])

концентрации противозачаточных стероидных гормонов начинают немедленно уменьшаться.

Много различных синтетических прогестинов используются в ОК, причем некоторые из них требуют метаболизма из состояния пролекарства, чтобы стать биологически активными. ЭНГ, также называемый 3-кето-дезогестрелом, является активным метаболитом дезогестрела, прогестина некоторых ОК. ЭНГ также метаболизируется в печени под действием изофермента P450 3A4 и связывается с сульфоновой и глюкуроновой кислотами для выведения. Вместо использования препаратов, содержащих дезогестрел, предназначенных для приема внутрь, вагинальное кольцо высвобождает активный прогестин ЭНГ непосредственно в кровоток.

Механизм действия

Как и другие комбинированные гормональные контрацептивы, КВК действует главным образом путем ингибирования овуляции на уровне гипоталамуса и гипофиза. Прогестиновый компонент подавляет высвобождение лютеинизирующего гормона и, таким образом, предотвращает овуляцию, в то время как эстроген снижает секрецию ФСГ, что предотвращает образование доминантного фолликула [11]. Эстрогеновый компонент обеспечивает дополнительное преимущество в виде стабилизации эндометрия для регуляции цикла и минимизации прорывных кровотечений. Данные о кольце показывают, что при введении кольца фолликулы размером до 13 мм быстро уменьшаются и не прогрессируют до овуляции [12]. Использование дополнительных методов контрацепции рекомендуется в течение первых семи дней при начале применения более чем через пять дней после начала естественной менструации или после семидневного безгормонального интервала.

Другие контрацептивные механизмы оральных прогестинов включают сгущение цервикальной слизи, изменение перистальтики матки и маточных труб, снижение производства гликогена в эндометрии, а также снижение пролиферации эндометриальных желез [13, 14]. Разумно предположить, что контрацептивное кольцо также действует через эти механизмы. КВК не обеспечивает экстренную контрацепцию и защиту от ИППП.

Клиническая эффективность

Как и ОК, и пластырь, КВК характеризуется умеренной эффективностью в предотвращении беременности. В то время как его эффективность гораздо выше, чем у презервативов, этот метод примерно в 20 раз менее эффективен, чем методы ОКДД, включая ВМС и имплантат [15]. Эффективность всех методов контрацепции зависит от правильного и регулярного использования. В ранних исследованиях пользователи КВК временно удаляли кольцо в менее чем 1% циклов, и более 97% пользователей никогда временно не удаляли его в течение 13 мес применения. В 4,8% циклов имели место продолжительные периоды без кольца (неспособность заменить кольцо после семи дней отсутствия применения), но большинство из них не длились более 24–48 ч [16]. Этими, зависящими от пользователей, характеристиками обусловлены

различия в эффективности между идеальным и типичным использованием КВК.

В начальных испытаниях фазы 3 у 1–2% женщин, применяющих кольцо в течение одного года (13 циклов), наступила беременность, хотя при идеальном использовании частота наступления беременности составила менее 1% случаев. Индекс Перля в этих исследованиях варьировал от 0,77 (95% ДИ 0,37–1,4) до 0,96 (0,2–2,28) при идеальном использовании и от 1,18 до 1,23 при типичном [16, 17]. Индекс Перля был сопоставим с КОК, содержащими 150 мкг ЛНГ и 30 мкг ЭЭ, в исследовании прямого сравнения (индекс Перля для КОК 1,19; 95% ДИ 0,39–2,79) [17]. В контрацептивном проекте СНОИСЕ частота контрацептивных неудач у пользователей таблеток, пластыря и кольца (комбинированных методов) составила 4,8, 7,8 и 9,4% в течение 1, 2 и 3-го года использования соответственно. Женщины в возрасте до 21 года, которые применяли эти методы, имели почти в два раза больший риск контрацептивной неудачи, чем женщины более старшего возраста, после корректировки на образование и незапланированные беременности в анамнезе [15].

При вторичном анализе первоначальных испытаний эффективности контрацептивная эффективность КВК в зависимости от массы тела не менялась. У участников исследования с наибольшей массой тела [167 фунтов (76 кг) и более], частота наступления беременности была такая же (1,2%), как и у других женщин. Не было отмечено беременностей у 74 женщин с массой тела от 189 до 272 фунтов (85–123 кг) [18]. Контрацептивный проект СНОИСЕ также не показал снижения эффективности у пользователей КВК с ожирением [19].

Продолжение применения

Еще одним важным фактором в контрацептивной эффективности является продолжение применения. В ранних исследованиях 30–35% пользователей прекратили использование КВК в течение первого года. Около половины из них (10–15% всех пользователей) прекратили из-за побочных эффектов, остальные по другим причинам или в связи с выходом из-под наблюдения [16, 17]. В более позднем контрацептивном проекте СНОИСЕ прекращение применения КВК в течение первого года было выше, 45,8%, что эквивалентно однолетней продолжительности для КОК и контрацептивного пластыря, но ниже, чем для методов длительного действия, таких как ВМС и имплантат (12,5–17%) [20]. В популяции студентов колледжа Гиллиам (Gilliam) и соавт. обнаружили частоту прекращения гораздо выше — 74% — в течение 6 мес [21].

Преимущества контрацептивного кольца

График дозирования: самым большим преимуществом КВК по сравнению с КОК является его введение и удаление один раз в месяц. Пользователи кольца не отягощены необходимостью принимать таблетки каждый день, и все же они сохраняют полный контроль над началом и прекращением применения этого метода. В популяции женщин в возрасте 15–21 года 79,4% считают, что кольцо было простым в использовании, по сравнению с 60% для КОК [22].

Исследование, проведенное среди женщин в колледже, отметило более высокий уровень идеального использования КВК по сравнению с КОК (57% против 45%) [21]. Кольцо можно дозировать в непрерывном режиме с заменой каждые 28 дней (или в первый день каждого месяца [23]) без снижения контрацептивного эффекта [9]. Оно также может быть удалено на 3 ч в сутки, при этом его эффект сохраняется. Женщины, которые переходят с КОК на ежедневные методы (пластырь или кольцо), высказывали большее удовлетворение и большую склонность к продолжению применения КВК, чем пластыря [24].

Характеристика кровотечений: КВК обеспечивает превосходный контроль цикла [25]. Частота прорывных кровотечений и мажущих выделений во время циклического использования КВК меньше, чем при приеме КОК с 30 мкг ЭЭ/150 мкг ЛНГ [26]. Частота ожидаемого кровотечения во время интервала без кольца обнадеживает и составляет 98,5% [16]. В среднем день начала кровотечения приходится на третий день после удаления кольца, а средняя продолжительность составляет 4,5–5,2 дня. Раннее кровотечение отмены является редкостью и наблюдается в 6,1% циклов. Как и КОК, КВК может также использоваться непрерывно с уменьшением общего количества дней кровотечения, но с увеличением дней с незапланированными мажущими выделениями [27, 28].

Дискретный метод: из-за применения один раз в месяц не существует упаковки для хранения на ежедневной основе.

Неконтрацептивные преимущества: считается, что пользователи кольца имеют аналогичные неконтрацептивные преимущества для здоровья, как и пользователи таблеток, так как комбинации гормонов и другие фармакодинамические характеристики у них одинаковы. К ним относятся уменьшение ежемесячной кровопотери, уменьшение дисменореи, уменьшение акне и других проблем, связанных с андрогенами, снижение риска развития рака эндометрия и яичников, а также снижение риска ВЗОМТ.

Недостатки контрацептивного кольца

Проблемы, связанные с кольцом: у 2–6% пользователей КВК есть риск выпадения кольца или дискомфорта, вызванного его присутствием [4, 16]. Кольцо может соскользнуть или сместиться при натуживании или во время полового акта. Женщины с выраженным пролапсом гениталий не могут полноценно использовать кольцо. И, наконец, увеличивается объем нормальных вагинальных выделений, но это не влияет на удовлетворенность большинства женщин [29].

Заболевания, передающиеся половым путем: КВК не обеспечивает защиты от передачи ИППП или ВИЧ-инфекции.

Побочные эффекты

Кольцо может вызывать те же побочные эффекты, что и низкодозированные КОК. Местные симптомы, включая вагинит (5,6%) и бели (4,8%), являются более распространенными среди пользователей КВК, равно как и специфические для кольца проблемы, такие как его выпадение, ощущение

инородного тела или проблемы во время полового акта (4,4%) [16]. К другим наиболее частым побочным эффектам, о которых сообщают женщины, использующие кольцо, относятся:

- головная боль (5,8%);
- субъективное увеличение массы тела (4,0%);
- тошнота (3,2%);
- эмоциональная лабильность (2,8%);
- нагрубание молочных желез (2,6%);
- дисменорея (2,6%).

В некоторых исследованиях доля женщин, испытывающих тошноту и болезненность молочных желез, ниже, чем зафиксировано при приеме КОК, что может быть связано с более низким уровнем циркулирующего ЭЭ [4, 16, 17].

Венозная тромбоземболия

Несмотря на вагинальную абсорбцию и устранение эффекта первого прохода через печеночный метаболизм, ЭЭ влияет на печеночный синтез факторов свертывания независимо от способа введения из-за его высокой активности и устойчивости к метаболизму [30]. При вагинальном применении ЭЭ, следовательно, нельзя рассчитывать на более низкий риск тромбоземболии. Измерения суррогатных маркеров свертывающей системы, включая резистентность активированного протеина С, протеина S и ГСПС, у пользователей вагинального кольца позволяют предположить, что кольцо имеет аналогичное или меньшее воздействие, чем при приеме внутрь ЭЭ [31, 32]. Тем не менее косвенные показатели не должны применяться для оценки тромботического риска гормональных контрацептивов, так как ни один маркер или набор маркеров не был подтвержден проспективно [33].

Несколько крупных ретроспективных когортных исследований рассмотрели риск ВТЭ при использовании комбинированных гормональных методов, включая КВК. В 2011 г. FDA опубликовал анализ страховых выплат (опираясь на информацию четырех американских сайтов) за более чем 23 тыс. женщин-лет воздействия КВК [34]. Это исследование показало заболеваемость ВТЭ, стандартизованную по возрасту и месту, 11,91 на 10 тыс. пользователей КВК, с относительным риском 1,56 (95% ДИ 1,02–2,37) по сравнению с группой пользователей ОК, содержащих ЛНГ [34]. Этот повышенный риск не был статистически значимым после корректировки по продолжительности применения. Вторичный анализ этих данных привел к выводу о том, что применение КВК не связано с повышенным риском ВТЭ по сравнению с КОК [35].

По данным крупного датского когортного исследования (более чем 53 тыс. женщин-лет использования КВК) частота возникновения ВТЭ у пользователей КВК безотягощенного анамнеза ВТЭ составила 7,8 на 10 тыс. женщин-лет. Относительный риск составил 6,5 (95% ДИ 4,7–8,9) по сравнению с женщинами, не использующими гормональную контрацепцию (после поправки на возраст, календарный год, образование и продолжительность применения контрацепции) [36]. Относительный риск развития ВТЭ при использовании КВК по сравнению с левоноргестрелсодержащими КОК составил

1,9 (95% ДИ 1,3–2,7). Информация о вмешивающихся факторах, таких как курение, семейный анамнез, ИМТ и тромбофилия, не была доступна.

Трансатлантическое активное наблюдение по сердечно-сосудистой безопасности НоваРинг[®] (TASC) является единственным проспективным когортным исследованием, рассматривающим эту тему. Оно включало 66 489 женщин-лет использования КВК [37]. Это исследование оценило заболеваемость ВТЭ в 8,3 на 10 тыс. женщин-лет для КВК и 9,2 на 10 тыс. женщин-лет для КОК. Скорректированное отношение рисков для КВК по сравнению с КОК составило 0,8 (95% ДИ 0,5–1,5). Одно из основных преимуществ данного исследования — контроль вмешивающихся факторов, в том числе возраста, ИМТ, существующих сердечно-сосудистых факторов риска, семейного анамнеза тромбоза и длительности использования, а также перехода с метода.

Большинство доказательств не поддерживает факт более высокого риска развития ВТЭ при использовании КВК по сравнению с КОК. Женщины и медицинские работники должны признать, что абсолютный риск развития ВТЭ на фоне гормональной контрацепции, включая КВК, по-прежнему ниже, чем во время беременности и в послеродовом периоде. Частота развития ВТЭ во время беременности и в послеродовом периоде варьирует в зависимости от популяции, но находится в пределах от 8 до 32/10 тыс. в большинстве исследований [38–41]. Относительный риск ВТЭ у пользователей КГК увеличивается по достижении возраста 39 лет и далее, ИМТ более 35 кг/м² и при курении [42]. Методы, основанные только на прогестинах, и негормональные противозачаточные средства могут быть более безопасным вариантом для женщин с множественными факторами риска ВТЭ.

Следует отметить, что трансдермальное введение эстрадиола не увеличивает риск развития ВТЭ у женщин в постменопаузе и не вызывает изменений количества маркеров системы свертывания крови [43]. Новое КВК, находящееся в стадии разработки, содержит эстрадиол (а не ЭЭ) и предлагает контрацептивную защиту без повышения риска развития тромбоемболии.

Артериальная тромбоемболия

Возраст, АГ, гиперлипидемия, сахарный диабет и мигрень с аурой являются независимыми факторами риска развития инсульта. Использование КГК можно считать еще одним фактором риска артериального тромбоза, хотя абсолютный риск мал. В датском исследовании на основе регистра относительный риск развития тромботического инсульта у пользователей КВК (по сравнению с женщинами, не использующими КГК) составил 2,49 (95% ДИ 1,41–4,41) после внесения поправок по возрасту, образованию, календарному году, а также сердечно-сосудистым факторам риска [44]. Данные основаны на 12 событиях за 38 246 женщин-лет использования КВК. Относительный риск развития ИМ не был статистически значимым и составил 2,08 (95% ДИ 0,67–6,48). В исследовании TASC заболеваемость артериальной тромбоемболией среди пользователей КВК составила 2,2 на 10 тыс. женщин-лет (95% ДИ 0,7–5,1), причем соотношение риска для КВК по сравнению с КОК составило 0,7 (95% ДИ 0,2–2,3) [37]. В целом абсолютный риск развития артериального тромбоза на фоне КВК чрезвычайно низок, особенно у женщин в возрасте до 35 лет и, по всей видимости, не выше чем у КОК.

Увеличение массы тела

У большинства женщин не наблюдается увеличения массы тела при использовании КВК, а у тех, у кого имеет место небольшая прибавка, она сопоставима с таковой у пользователей КОК [45]. В течение трехмесячного исследования рандомизированных пользователей КВК или КОК был выявлен сопоставимый средний прирост массы 2,8 фунта (1,27 кг) [46]. В другом исследовании меньшее количество женщин имело увеличение массы тела при применении КВК, чем на фоне приема КОК в течение первого года (1,7 против 4,5%) [4]. Увеличение массы тела, вероятнее всего, не зависит от исходного ИМТ.

Гиперлипидемия

У женщин с нормальной массой тела без исходной гиперлипидемии КВК оказывает нейтральный эффект на липидный профиль без существенных изменений уровней общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП или триглицеридов в течение первого года использования [47, 48]. Необходимы дальнейшие исследования изменений в липидном профиле у женщин с гиперлипидемией.

Репродуктивные эффекты

Среднее время до зачатия для пары из общей популяции составляет 6 мес, у 80% всех пар беременность наступает в течение первого года после незащищенного полового акта. Частота восстановления фертильности в течение первых 12 мес после прекращения использования КОК такая же (72–94%) [49], и не существует физиологических причин для отличия этого показателя у пользователей КВК по сравнению с другими КГК. Пары могут быть уверены в том, что среднее время до восстановления овуляции после прекращения использования КВК составляет 19 дней, при этом уровни эстрадиола и ФСГ повышаются в течение трех дней с момента прекращения [12]. Тератогенный эффект при наступлении беременности во время приема КОК или при использовании КОК в I триместре беременности отсутствует [50].

Риск развития рака

Риск развития рака на фоне применения КВК предположительно схож с таковым при приеме КОК. Лишь небольшое количество исследований рассматривало этот риск отдельно для КВК. Существующая литература показывает отсутствие или незначительные изменения относительного риска развития РМЖ при приеме КОК [51, 52]. Среди женщин с семейным анамнезом РМЖ и носителей мутаций генов *BRCA 1* и *2*, когда-либо принимавших КОК, не было выявлено повышения риска развития РМЖ по сравнению с женщинами, не использующими их [53–55].

Использование КГК, включая КВК, снижает риск развития рака яичников и рака эндометрия у всех женщин, в том числе носителей мутаций генов *BRCA 1* и *2* [56].

Противопоказания

КГК, включая КОК, КВК и контрацептивный пластырь, безопасны для большинства женщин репродуктивного возраста. Некоторые противопоказания применяются ко всем КГК, включая КВК. Женщинам с этими состояниями следует предлагать различные варианты контрацепции, которые являются безопасными, в зависимости от их индивидуального состояния здоровья, так как применение соответствующей контрацепции, вероятно, имеет более низкий риск, чем незапланированная беременность. Относительные и абсолютные противопоказания по данным CDC и Медицинских критериев отбора для использования методов контрацепции США (руководство 2010 г.) приведены в табл. 7.1 [57].

Таблица 7.1. Центры по контролю и профилактике заболеваний: медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции США, 2010 — комбинированные гормональные контрацептивы (включая контрацептивное вагинальное кольцо)

| Категория «3» (риски, как правило, превышают пользу) | Категория «4» (неприемлемый риск для здоровья) |
|--|---|
| Грудное вскармливание менее 1 мес после родов | Гестационная кардиомиопатия в течение 6 мес |
| Послеродовый период <21 дня | Умеренные или выраженные нарушения функции сердца (функциональный класс III или IV по данным NYHA) |
| Курение (от 15 сигарет в день в возрасте >35) | Трансплантация паренхиматозного органа, осложненная недостаточностью, отторжением трансплантата или васкулопатией |
| АГ (САД 140–159 мм рт.ст. или ДАД 90–99 мм рт.ст.) или контролируемая АГ | Курение >15 сигарет в день в возрасте >35 лет |
| ТГВ/ЛЭ в анамнезе без факторов риска рецидива | Множественные факторы риска развития артериальных ССЗ (например, возраст старше 40 лет, курение, сахарный диабет, АГ) |
| Гестационная кардиомиопатия более 6 мес назад, с нормальной или слегка нарушенной сердечной функцией | Выраженная АГ (САД ≥ 160 мм рт.ст. или ДАД ≥ 100 мм рт.ст.) |
| Рак молочной железы в анамнезе без признаков заболевания в течение 5 лет | Сосудистые заболевания |
| Сахарный диабет с нефропатией/ретинопатией/нейропатией или другими сосудистыми осложнениями | ТГВ или ТЭЛА в анамнезе с факторами риска рецидива |
| Острая симптомная желчнокаменная болезнь | Острый ТГВ/ТЭЛА |
| Холестаз, связанный с приемом КОК, в анамнезе | Обширное оперативное вмешательство с длительной иммобилизацией |

Окончание табл. 7.1

| Категория «3» (риски, как правило, превышают пользу) | Категория «4» (неприемлемый риск для здоровья) |
|---|--|
| Текущее использование ритонавир-усиленных ингибиторов протеаз в качестве антиретровирусной терапии, некоторых противосудорожных, рифампицина или рифабутина (см. раздел «Лекарственные взаимодействия») | Подтвержденные тромбогенные мутации |
| | Ишемическая болезнь сердца или инсульт (в настоящий момент или в прошлом) |
| | Осложненная клапанная болезнь сердца (легочная гипертензия, бактериальный эндокардит в анамнезе) |
| | Системная красная волчанка с антифосфолипидными антителами или отсутствием данных об их наличии |
| | Мигрень с аурой или любая мигрень в возрасте >35 лет |
| | Подтвержденный рак молочной железы |
| | Тяжелый (декомпенсированный) цирроз печени |

Лекарственные взаимодействия

Поступлению лекарственного средства посредством кольца не препятствует одновременное применение тампонов, спермицидов, содержащих ноноксинол-9 (N-9), или вагинальных суппозиторий с миконазолом [58–60]. Все эти продукты могут быть использованы без ущерба для эффективности контрацептивного кольца или другого вагинального продукта.

Некоторые препараты могут клинически влиять на КОК путем индукции ферментов печени, которые превращают стероиды в биологически менее активные метаболиты, тем самым снижая их контрацептивный эффект [57]. Ожидается, что эти взаимодействия схожи и для КВК, хотя большинство из них не были непосредственно изучены. Препараты, которые могут снизить эффективность КВК, включают:

- противосудорожные: фенитоин, карбамазепин, барбитураты, примидон, топирамат, окскарбазепин;
- некоторые противомикробные: рифампицин или рифабутин;
- антиретровирусные ритонавир-усиленные ингибиторы протеаз и некоторые нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Аналогично этому, эффективность ламотриджина при приеме в виде монотерапии может быть уменьшена при одновременном применении КГК с увеличением частоты приступов, что было отмечено в одном исследовании [61].

Консультирование и выбор пациента

Женщины должны быть проинформированы о преимуществах, потенциальных рисках и побочных эффектах всех соответствующих методов контрацепции с акцентом на эффективность методов длительной обратимой контрацепции. Обследование на наличие противопоказаний женщин, желающих использовать КВК, — часть сбора анамнеза. Измерение АД должно быть задокументировано в течение 3 мес после начала применения метода. Необходимо предложить скрининг ИППП. Обследование органов малого таза и молочных желез не является обязательным у женщин с низким уровнем риска до начала гормональной контрацепции [62].

Инструкции по применению

Начать применение гормональной контрацепции, включая КВК, можно в любое время менструального цикла при достаточной уверенности в отсутствии беременности. Рекомендуется начинать немедленно (быстрый старт), а не ждать следующего менструального цикла, чтобы уменьшить риск наступления беременности у женщины до начала применения кольца.

- Если ввести кольцо в течение пяти дней после начала менструального кровотечения, необходимости в применении дополнительных методов контрацепции нет.
- Если ввести кольцо в течение более чем пяти дней от начала менструального кровотечения, рекомендуется использовать дополнительные методы контрацепции или воздержаться от половой активности в течение одной недели.
- Следует проинструктировать женщин о 21-дневном графике использования с семью безгормональными днями для поддержания регулярного менструального цикла. Женщинам, которые хотят достичь аменореи или скорректировать состояния, связанные с менструацией (эндометриоз, менструальная мигрень, предменструальные изменения настроения), можно посоветовать соблюдать график непрерывного дозирования с использованием одного кольца в течение 28 дней с немедленной заменой или заменой в первый день каждого календарного месяца. При наличии прорывных кровотечений на фоне непрерывного дозирования можно посоветовать попробовать сделать 4-дневный безгормональный интервал, если с последнего безгормонального периода прошло более 21 дня.

Переход с другого метода

- Переход с КОК: ввести кольцо и прекратить прием КОК в любое время в течение 28-дневного цикла. Носить кольцо в течение 21 дня, а затем удалить. В качестве альтернативы ввести кольцо можно не более чем через семь дней после прекращения приема активных таблеток КОК (обеспечить безгормональный интервал, не превышающий семь дней).
- Переход с внутриматочного средства или имплантата: ввести кольцо в день удаления ВМС или имплантата и применять дополнительные методы контрацепции в течение семи дней.

- Переход с ДМПА или Депо-subQ[®] Provera 104™: ввести кольцо в любой день до очередной плановой инъекции. При введении после установленного срока инъекции рекомендуется использовать дополнительные методы контрацепции в течение семи дней.

Начало применения после беременности

- После аборта или выкидыша: начинать немедленно. Если не начать в течение пяти дней, рекомендуется применение дополнительных методов контрацепции или воздержание в течение первой недели использования кольца.
- Послеродовой период без грудного вскармливания: можно начинать использование через 21 день после родов, если имеются достаточные основания предполагать отсутствие беременности. Рекомендуется применять дополнительные методы контрацепции в течение одной недели.
- Послеродовой период с грудным вскармливанием: можно начинать использование через 4 нед после родов, после того как установилось грудное вскармливание.

Советы по консультированию

- Кольцо не защищает от ИППП, поэтому использование презервативов у женщин с риском инфицирования следует поощрять.
- Незначительные побочные эффекты, такие как прорывные мажущие выделения или кровотечения, головная боль, могут стать менее выраженными после нескольких циклов.
- Использование КВК может увеличить количество нормальных выделений из влагалища, но не увеличивает риск развития вагинальных инфекций.
- Использование одного кольца более 35 дней или безгормональный интервал более 7 дней могут поставить под угрозу эффективность кольца. В такой ситуации следует рассмотреть экстренную контрацепцию и применение дополнительных методов контрацепции в течение семи дней после введения нового кольца.

Неподходящие кандидаты

- Женщины, которые не могут достичь влагалища из-за проблем с опорно-двигательным аппаратом, других проблем или личных предпочтений.
- Женщины с выраженными изменениями тазового дна и полным выпадением матки.
- Женщины с противопоказаниями к КГК (см. табл. 7.1).

Заклучение

Контрацептивное кольцо — контрацептив с комбинацией эстрогена и прогестина в рилизинг-системе, рассчитанной на один месяц. Оно имеет одинаковую эффективность с препаратами для введения внутрь или трансдермальными

препаратами, но предлагает самую низкую дозу системного эстрогена. Кольцо контролируется пользователем и легко вводится во влагалище и удаляется из него. Это обеспечивает конфиденциальность и простоту в применении один раз в месяц. Кольцо сохраняет эффективность при циклическом и непрерывном дозировании.

Список литературы

1. Bahamondes L., Bahamondes M.V. New and emerging contraceptives: a state-of-the-art review // *Int. J. Womens Health*. 2014. Vol. 4, N 6. P. 221–234.
2. Jensen J.T. Vaginal ring delivery of selective progesterone receptor modulators for contraception // *Contraception*. 2013. Vol. 87, N 3. P. 314–318.
3. Brache V., Sitruk-Ware R., Williams A. et al. Effects of a novel estrogen-free, progesterone receptor modulator contraceptive vaginal ring on inhibition of ovulation, bleeding patterns and endometrium in normal women // *Contraception*. 2012. Vol. 85, N 5. P. 480–488.
4. Mohamed A.M., El-Sherbiny W.S., Mostafa W.A. Combined contraceptive ring versus combined oral contraceptive (30 mcg ethinylestradiol and 3-mg drospirenone) // *Int. J. Gynecol. Obstet*. 2011. Vol. 114, N 2. P. 145–148.
5. Goldzieher J.W., Stanczyk F.Z. Oral contraceptives and individual variability of circulating levels of ethinyl estradiol and progestins // *Contraception*. 2008. Vol. 78, N 1. P. 4–9.
6. Timmer C., Mulders T.M. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring // *Clin. Pharmacokinet*. 2000. Vol. 39, N 3. P. 233–242.
7. Van den Heuvel M.W., van Bragt A.J., Alnabawy A.K., Kaptein M.C. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive // *Contraception*. 2005. Vol. 72, N 3. P. 168–174.
8. Bruni V., Pontello V., Luisi S., Petraglia F. An open-label, multicentre trial to evaluate the vaginal bleeding pattern of the combined contraceptive vaginal ring NuvaRing[®] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2008. Vol. 139, N 1. P. 65–71.
9. Mulders T.M., Dieben T.O. Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition // *Fertil. Steril*. 2001. Vol. 75, N 5. P. 865–870.
10. Dragoman M., Petrie K., Torgal A. et al. Contraceptive vaginal ring effectiveness is maintained during 6 weeks of use: a prospective study of normal BMI and obese women // *Contraception*. 2013. Vol. 87, N 4. P. 432–436.
11. Fritz M.A., Speroff L. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 8th ed. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
12. Mulders T.M., Dieben T.O., Coelingh Bennick H. Ovarian function with a novel combined contraceptive vaginal ring // *Hum. Reprod*. 2002. Vol. 17, N 10. P. 2594–2599.
13. Hatcher R., Trussell J., Nelson A.L., Cates W. *Contraceptive technology*. 20th ed. Tiger, GA : Bridging the Gap Foundation, 2011.
14. Durand M., Seppala M., Cravioto M.D. et al. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodelin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle // *Contraception*. 2005. Vol. 71, N 6. P. 451–457.
15. Winner B., Peipert J.F., Zhao Q. et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception // *N. Engl. J. Med*. 2012. Vol. 366, N 21. P. 1998–2007.
16. Dieben T., Roumen F., Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring // *Obstet. Gynecol*. 2002. Vol. 100, N 3. P. 585–593.

17. Oddsson K., Leifels-Fischer B., de Melo N.R. et al. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial // *Contraception*. 2005. Vol. 71, N 3. P. 176–182.
18. Westhoff C. Higher body weight does not affect NuvaRing's efficacy (abstract) // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 105, N 4S. P. 56.
19. McNicholas C., Zhao Q., Secura G. et al. Contraceptive failures in overweight and obese combined hormonal contraceptive users // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 121, N 3. P. 585–592.
20. Peipert J.F., Zhao Q., Allsworth J.E. et al. Continuation and satisfaction of reversible contraception // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 117, N 5. P. 1105–1113.
21. Gilliam M.L., Neustadt A., Kozloski M. et al. Adherence and acceptability of the contraceptive ring compared with the pill among students // *Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 115, N 3. P. 503–510.
22. Stewart F.H., Brown B.A., Raine T.R. et al. Adolescent and young women's experience with the vaginal ring and oral contraceptive pills // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2007. Vol. 20, N 6. P. 345–351.
23. Ballagh S., Babb T., Kovalevsky G., Archer D.F. Contraceptive ring compliance: as labeled versus calendar based use // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 80, N 3. P. 54.
24. Creinin M.D., Meyn L., Borgatta L. et al. Multicenter comparison of the contraceptive ring and patch // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 111, N 2. P. 267–277.
25. Bjarnadóttir R.I., Tuppurainen M., Killick S.R. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 186, N 3. P. 389–395.
26. Oddsson K. Superior cycle control with a contraceptive vaginal ring compared with an oral contraceptive containing 30 g ethinylestradiol and 150 g levonorgestrel: a randomized trial // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 20, N 2. P. 557–562.
27. Miller L., Verhoeven C.H., Hout J. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106, N 3. P. 473–482.
28. Guazzelli C.A., Barreiros F.A., Barbosa R. et al. Extended regimens of the vaginal contraceptive ring: cycle control // *Contraception*. 2009. Vol. 80, N 5. P. 430–435.
29. Veres S., Miller L., Burington B. A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives // *Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 104, N 3. P. 555–563.
30. Rad M., Kluff C., Menard J. et al. Comparative effects of a contraceptive vaginal ring delivering a nonandrogenic progestin and continuous ethinyl estradiol and a combined oral contraceptive containing levonorgestrel on hemostasis variables // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 195, N 1. P. 72–77.
31. Jensen J.T., Burke A.E., Barnhart K.T. et al. Effects of switching from oral to transdermal or transvaginal contraception on markers of thrombosis // *Contraception*. 2008. Vol. 78. P. 1–8.
32. Magnúsdóttir E.M., Bjarnadóttir R.I., Ölundarson P.T. et al. The contraceptive vaginal ring (NuvaRing[®]) and hemostasis: a comparative study // *Contraception*. 2004. Vol. 69, N 6. P. 461–467.
33. Grimes D.A., Schulz K.F., Raymond E. Surrogate end points in women's health research: science, protoscience, and pseudoscience // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93, N 6. P. 1731–1734.
34. Ouellet-Hellstrom R., Graham D.J. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. FDA Office of Surveillance and Epidemiology. 2011. P. 1–57.
35. Sidney S., Cheetham T.C., Connell F.A. et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users // *Contraception*. 2013. Vol. 87, N 1. P. 93–100.
36. Lidegaard O., Nielsen L.H., Skovlund C.W., Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10 // *BMJ*. 2012. Vol. 344. P. e2990.

37. Dinger J., Möhner S., Heinemann K. Cardiovascular risk associated with the use of an etonogestrel-containing vaginal ring // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 122, N 4. P. 800–808.
38. Abdul Sultan A., Tata L.J., Grainge M.J., West J. The incidence of first venous thromboembolism in and around pregnancy using linked primary and secondary care data: a population based cohort study from England and comparative meta-analysis // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N 7. P. e70310.
39. Meng K., Hu X., Peng X., Zhang Z. Incidence of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a systematic review and meta-analysis // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2015. Vol. 28. P. 1–9.
40. Virkus R., Lokkegaard E., Lindegaard O. et al. Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N 5. P. e96495.
41. Pomp E., Lenselink A., Rosendaal F.R., Doggen C.J. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study // *J. Thromb. Haemost.* 2008. Vol. 6, N 4. P. 632–637.
42. Nightingale A.L., Lawrenson R.A., Simpson E.L. et al. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2000. Vol. 5, N 4. P. 265–274.
43. Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G. et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study // *Circulation.* 2007. Vol. 115, N 7. P. 840–845.
44. Lidegaard O., Lokkegaard E., Jensen A. et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366, N 24. P. 2257–2266.
45. Gallo M.F., Lopez L.M., Schulz K.F., Helmerhorst F.M. Combination contraceptives: effects on weight (Review) // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. P. 1–116.
46. O’Connell K.J., Osborne L.M., Westhoff C. Measured and reported weight change for women using a vaginal contraceptive ring vs. a low-dose oral contraceptive // *Contraception.* 2005. Vol. 72, N 5. P. 323–327.
47. Tuppurainen M., Klimscheffskij R., Venhola M., Dieben T.O. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing[®]) and lipid metabolism: a comparative study // *Contraception.* 2004. Vol. 69, N 5. P. 389–394.
48. Elkind-Hirsch K.E., Darensbourg C., Ogden B. et al. Contraceptive vaginal ring use for women has less adverse metabolic effects than an oral contraceptive // *Contraception.* 2007. Vol. 76, N 5. P. 348–356.
49. Barnhart K.T., Schreiber C. Return to fertility following discontinuation of oral contraceptives // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91, N 3. P. 659–663.
50. Raman-Wilms L., Tseng A., Wighardt S. et al. Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 85, N 1. P. 1–9.
51. Nelson H.D., Zakher B., Cantor A. et al. Risk factors for breast cancer for women age 40–49: systematic review and meta analysis // *Ann. Intern. Med.* 2013. Vol. 156, N 9. P. 635–648.
52. Marchbanks P.A., McDonald J.A., Wilson H.G. et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346, N 26. P. 2025–2032.
53. Moorman P.G., Havrilesky L.J., Gierisch J.M. et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31, N 33. P. 4188–4198.
54. Milne R.L., Knight J.A., Esther J.M. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. Vol. 14, N 2. P. 350–356.

55. Friebel T.M., Domchek S.M., Rebbeck T.R. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis // *J. Natl. Cancer Inst.* 2014. Vol. 106, N 6. dju091–1.
56. Cibula D., Gompel A., Mueck A.O. et al. Hormonal contraception and risk of cancer // *Hum. Reprod. Update.* 2010. Vol. 16, N 6. P. 631–650.
57. Center for Disease Control. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010 // *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2010. Vol. 59. P. 1–88.
58. Verhoeven C.H., van den Heuvel M.W., Mulders T.M., Dieben T.O. The contraceptive vaginal ring, NuvaRing[®], and antimycotic co-medication // *Contraception.* 2004. Vol. 69, N 2. P. 129–132.
59. Verhoeven C.H., Dieben T.O. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing[®], and tampon co-usage // *Contraception.* 2004. Vol. 69, N 3. P. 197–199.
60. Haring T., Mulders T.M. The combined contraceptive ring NuvaRing[®] and spermicide co-medication // *Contraception.* 2003. Vol. 67, N 4. P. 271–272.
61. Christensen J., Petrenaite V., Atterman J. et al. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial // *Epilepsia.* 2007. Vol. 48, N 3. P. 484–489.
62. Tepper N.K., Curtis K.M., Steenland M.W., Marchbanks P.A. Physical examination prior to initiating hormonal contraception: a systematic review // *Contraception.* 2013. Vol. 87, N 5. P. 650–654.